RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Séance n°6
Commission des stupéfiants et psychotropes

mai 2014

Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014

Approuvé par voie électronique le 29 mai 2014

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Luc DE HARO
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Joëlle MICALLEF
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Bruno MEGARBANE
Laurent MICHEL
Vivien VEYRAT

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Emilie NENOFF, pôle COCOM, coordonnateur Conseil et Commissions
Corinne CHARDAVOINE, pôle COCOM, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, pôle COCOM, gestionnaire
Hédia MIZOURI, pôle COCOM, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Florent PERIN-DUREAU, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)
Catherine DEGUINES, DP-NEURHO, chef produits neurologie, psychiatrie et anesthésie (SYNAPS)
Anne-Marie CALLENS, DP-NEURHO équipe produits SYNAPS, évaluateur clinique
Françoise MANCEL, ANSM, (DM-EVAL), référent ATU
Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur clinique
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants :

Laura ANDREOLI, ANSM, DP-NEURHO, équipe produits SYNAPS, évaluateur vigilance
Julie CAVALIER, ANSM, Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), pôle juridique
Céline DELERME, ANSM, équipe produits SYNAPS, évaluateur préclinique
Sandrine de FAGET, ANSM, DP-NEURHO, évaluateur qualité pharmaceutique chimique
Nicolas GLASSER, ANSM, DP-NEURHO, équipe produits STUP, stagiaire
To-Quynh GANDOLPHE, ANSM, Direction de l'évaluation (DM-EVAL), chef de pôle clinique AMM
Romain de ROECK, ANSM, DP-NEURHO, équipe produits STUP, interne

Maud DRAPIER, société Ubiqus, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche, cameraman
Marion NAVARRO, Films de l'Arche, cameraman
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Julien ROCTON, Films de l'Arche, stagiaire

Autres participants invités :

Albert HERSZKOWICZ, Membre du groupe de travail TSO de la Commission Addictions de la Direction Générale de la Santé (DGS)
William LOWENSTEIN, Membre du groupe de travail TSO de la Commission Addictions de la Direction Générale de la Santé (DGS)
Alain MOREL, Membre du groupe de travail TSO de la Commission Addictions de la Direction Générale de la Santé (DGS)

Ordre du jour réalisé

1. COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 21 NOVEMBRE 2013 (POUR INFORMATION) 4

2. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (POUR INFORMATION) 4

3. DOSSIERS THEMATIQUES 4

3.1 Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter le conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses 4

3.1.1 Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte ALCOVER SOLID® (pour avis) 4

4. POINT D'ACTUALITE (POUR INFORMATION) 8

3.1 (suite) Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter le conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses 8

3.1.2 Enquête annuelle DRAMES : décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances : présentation des résultats de l'enquête 2012 (pour information) 8

3.1.3 Méthadone (pour information et pour avis) 13

3.1.3.1 Présentation du bilan à 5 ans et demi du suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone (pour information) 14

3.1.3.2 Modification des conditions de prescription et de délivrance de la méthadone (pour avis) 16

5. QUESTIONS DIVERSES 24

Le Président ouvre la séance à 10 heures 40.

Le quorum est atteint avec 10 membres présents (11 membres présents à partir du point 3.1).

Le rapport sur l'état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France de décembre 2013 a été remis sur table.

1. Compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013 (pour information)

Michel MALLARET rappelle que le compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013 a été approuvé par voie électronique en application de l'article 12 du règlement intérieur de la Commission.

La version adoptée a été déposée sur la plateforme.

2. Annonce des conflits d'intérêts (pour information)

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la matinée.
Ceux relatifs aux sujets traités dans l'après-midi seront annoncés en début d'après-midi.

3. Dossiers thématiques

3.1 Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter le conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses

3.1.1 Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte ALCOVER SOLID® (pour avis)

Un évaluateur présente le dossier de demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) pour l'oxybate de sodium (GHB) (inscrit sur la liste des stupéfiants depuis 1999). Le GHB est autorisé sous forme de solution orale en Italie depuis 1991 et en Autriche depuis 1999 dans le syndrome de sevrage alcoolique et dans le traitement à long terme de l'alcoolo-dépendance.
La demande d'ATUc examinée ce jour, concerne une formulation solide sous la forme de granules en sachet unidose, bioéquivalente à la forme solution orale, pour laquelle les indications revendiquées sont les suivantes :

- syndrome de sevrage alcoolique aigu chez un sujet atteint d'un alcoolisme chronique,
- traitement à long terme de la dépendance alcoolique, sous stricte surveillance médicale, en association avec une prise en charge non pharmacologique : psychothérapie, mesures de réinsertion sociale.

La posologie revendiquée à l'initiation du traitement est de 3,75 g/j et peut être augmentée jusqu'à un maximum 6,75 g/j. Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) proposées par la firme sont les suivantes :

- prescription initiale hospitalière,
- renouvellement réservé aux médecins exerçant dans des centres spécialisés en addictologie ou en centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA),
- dispensation par les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé.

<u>Sevrage alcoolique</u>

Les données cliniques d'efficacité dans le syndrome de sevrage proviennent de 4 études dont 3 ont été publiées. Aucune étude de dose n'a été réalisée pour évaluer la posologie optimale.

L'étude GATE 1, randomisée en double aveugle a été menée versus oxazépam sans bras placebo, avec une durée de traitement de 10 jours. Les patients (61 sous GHB et 65 sous oxazépam) présentaient un syndrome de sevrage sévère (score à l'échelle CIWA ≥ 20 : *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol*) ; les doses administrées allaient de 5.25 g/j à 6.30 g/j pendant les 5 premiers jours selon que les patients pesaient plus ou moins de 75 kg puis les doses diminuaient jusqu'au 10ème jour. L'oxazépam était administré à la dose de 210 mg/j pendant 5 jours, puis la dose était réduite au cours des 5 jours suivants. Le critère principal d'efficacité était l'évolution du score à l'échelle CIWA pendant 20 jours. Les résultats ont montré une réduction du score par rapport à la valeur initiale et ce, dans les deux groupes à tous les temps d'observation, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes. L'absence de bras placebo ne permet pas la validation interne de cette étude et ne permet pas de conclure sur l'efficacité du GHB.

La 2ème étude (1989), randomisée en double aveugle versus placebo a été réalisée chez 11 patients dans le groupe GHB avec une prise unique de 50 mg/kg et 12 patients dans le groupe placebo. Le critère principal d'efficacité était le score attribué à 6 symptômes du syndrome de sevrage (tremblements, sueurs, nausées, dépression, anxiété et agitation) pendant 7 heures. L'étude a montré une différence statistiquement significative en faveur du GHB. Toutefois, ces résultats sont à confirmer dans une étude à plus long terme et avec un nombre plus important de patients.

La 3ème étude (1999) randomisée, en simple-aveugle versus diazépam a été menée chez 60 patients présentant un syndrome de sevrage modéré à sévère (CIWA-Ar score ≥ 10) ; la durée du traitement était de 10 jours, la dose de GHB de 50 mg/kg/j et la dose de diazépam de 0,5 à 0,75 mg/kg/j pendant 6 jours puis a été diminuée jusqu'au 10ème jour. Le critère principal d'efficacité est l'évaluation des signes du sevrage sur l'échelle CIWA. Les résultats ont montré une diminution du score dans les deux groupes sans différence statistiquement significative. Cette étude étant en simple-aveugle et sans bras placebo, elle ne permet pas de conclure sur l'efficacité du GHB.

La 4ème étude (2002) randomisée en double aveugle versus clométhiazole concernait 98 patients alcoolo-dépendants selon DSM-IV avec un score CIWA-Ar ≥ 20 (syndrome de sevrage sévère) et au moins un score de 12 pour tremblements, sueurs et agitation. Les patients recevaient du GHB à la dose de 50 et 100 mg/kg/j pendant 5 jours ou du clométhiazole à la dose de 1 g/j pendant 5 jours. La dose était diminuée par 2 au 6ème jour.
Le critère principal d'efficacité était l'évaluation des signes du sevrage sur l'échelle CIWA 8 fois/j à J2 (entre 7h30 et 14h30) puis une fois par jour à J3, J4 et J5 (notamment tremblements, anxiété et agitation).

Les résultats ont montré une diminution du score dans les deux groupes sans différence statistiquement significative. Toutefois, l'étude étant sans bras placebo, il n'a pas été possible de conclure sur l'efficacité du GHB.

Maintien de l'abstinence

Aucune étude de doses n'est fournie ; la firme soumet deux études de phase 3 avec des posologies différentes.

La 1ère étude (1992), randomisée en double aveugle versus placebo a été menée pendant 3 mois chez 82 patients (5 sortis de l'étude) avec une consommation d'au moins 150 g/j d'alcool pendant les deux années précédant l'essai. Le GHB a été administré à la dose de 50 mg/kg/j en 3 prises pendant 3 mois Le critère principal d'efficacité était la consommation d'alcool journalière. Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du GHB versus placebo avec 25,9 % de jours d'abstinence sous GHB versus 8,4 % sous placebo, et 4,7 verres d'alcool / jour sous GHB versus 9,3 sous placebo. La pertinence clinique sur le maintien de l'abstinence était discutable, le nombre de patients sous GHB était faible (36) et la durée de l'étude était limitée. De plus, les données manquantes correspondant à des sorties d'étude n'ont pas été prises en compte dans l'analyse statistique. Une étude plus longue (12 à 15 mois d'après le *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence,* 2010), avec un effectif plus importante et utilisant des doses de GHB correspondant à celles recommandées dans la demande d'ATU de cohorte est nécessaire

La 2ème étude GATE 2 non publiée était négative.

Enfin, la méta-analyse de Leone, a concerné 13 études (6 sur le sevrage et 7 sur le maintien de l'abstinence), et 337 patients sous GHB. Les auteurs ont conclu à une insuffisance de données permettant de différencier les effets du GHB de ceux du placebo et de conclure à un éventuel effet du GHB comparativement aux autres traitements.

Un évaluateur présente les données de sécurité d'emploi issues d'une part, d'études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique évaluant une prise unique d'oxybate de sodium à des doses inférieures à celles revendiquées dans l'ATUc, et d'autre part des études GATE 1 (dans le sevrage) et GATE 2 (dans le maintien de l'abstinence). Les évènements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont des vertiges, une somnolence, des nausées et des vomissements. Ont également été rapportés, 3 cas de delirium tremens, 1 cas de syndrome de sevrage, 1 cas grave de dépression suicidaire, 1 cas grave de surdosage et 1 cas de surdosage volontaire. Selon les PSURs (rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance) italiens, 20 à 25 000 patients seraient traités chaque année en Italie. Depuis 1995, 11 cas d'EI ont été rapportés dont 6 liés au potentiel d'abus et de dépendance du GHB.
Parmi les données de sécurité d'emploi issues de la littérature, seule la méta-analyse de Leone fournit des données de sécurité à des doses proches de celles proposées dans l'ATU. Les EI sont plus importants avec des doses élevées, en particulier les vertiges (53 %), 3 cas de convulsions ont également été rapportés à la dose de 100 mg/kg. Des cas de *craving* et d'abus sont décrits chez 2 à 39 % des patients, principalement chez des patients en rémission d'une dépendance à l'héroïne ou à la cocaïne.
Par ailleurs, des cas de surdosage sont décrits dans la littérature, à des doses supérieures à 8-10 g. Au-delà de 10 g, des cas de diminution du rythme cardiaque, de coma, de convulsions et de dépression respiratoire ont été rapportés. Le risque d'abus et de dépendance est confirmé dans plusieurs publications avec des cas d'augmentation des doses, d'abus, de *craving*, de dépendance, de syndrome de sevrage et de soumission chimique.

Conclusion

Le laboratoire n'a pas réalisé d'étude de doses afin de définir la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée et les doses étudiées sont plus faibles que les doses revendiquées dans la demande d'ATU. Les 3 études menées sur l'efficacité dans le sevrage ont été réalisées sans bras placebo, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité du GHB par rapport aux comparateurs actifs. Une étude présente des résultats positifs, mais en prise unique, à une faible dose et sur un nombre limité de patients. Les données d'efficacité dans le maintien de l'abstinence sont issues d'une étude positive, mais menée seulement sur 3 mois et dont la pertinence clinique est discutable. L'étude GATE 2 est la seule dont le protocole suit les recommandations européennes sur les études sur les médicaments dans le traitement de la dépendance alcoolique. Toutefois, les doses utilisées sont plus faibles que celles revendiquées dans la demande d'ATUc et les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre l'oxybate de sodium et le placebo.

Les données de sécurité d'emploi sont insuffisantes aux doses revendiquées, les effets indésirables les plus fréquents sont vertiges, somnolence, nausées. Le potentiel d'abus et de dépendance du GHB est bien connu et des symptômes de surdosage sont décrits dès 8-10 g, laissant supposer une marge thérapeutique étroite.

Il a été demandé à la Commission si les données fournies par le laboratoire permettent de présumer de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'oxybate de sodium dans les 2 indications, sevrage et maintien de l'abstinence, auquel cas, une ATU de cohorte pourrait être délivrée dans ces indications.

Michel MALLARET rappelle que l'oxybate de sodium est un agoniste GABA (Acide Gamma-Amino-Butyrique) B qui, à des doses élevées, peut toucher d'autres récepteurs. A ce phénomène s'ajoute celui de la tolérance pharmacodynamique. La Commission devra débattre sur le rapport bénéfice/risque et la marge thérapeutique qui semble étroite.

Claude MAGNIN s'interroge sur le fait de demander une ATU permet-il de répondre à la nécessité de mener des études complémentaires. Si la question est de savoir si ce produit paraît insuffisant dans le sevrage et le maintien de l'abstinence, il est réservé. Si en revanche l'ATU vise à mener des études de meilleure qualité que celles disponibles, sa réponse est plus favorable.

Catherine DEGUINES explique que le refus d'une ATU n'empêche pas, par la suite, la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le laboratoire réalise une étude de dose qui devait se terminer en décembre 2013.

Ahmed SALMI s'interroge sur la possibilité de répondre favorablement à une demande d'ATU à une dose qui n'a pas été étudiée. En l'espèce, aucune dose optimale n'est proposée, les résultats sont peu ou pas significatifs, les durées d'étude sont faibles… Il doute ainsi d'être capable de statuer sur la demande d'ATU.

Un évaluateur répond que l'ATU n'est pas prévue pour se substituer aux essais cliniques. Elle permet une mise à disposition précoce d'un produit dans le cadre de pathologies rares ou graves lorsque les données issues d'essais cliniques sont suffisantes pour présumer de l'efficacité et de la sécurité d'un produit. Or, ces études sont en cours.

Fabrice OLIVET rappelle que le GHB est une substance utilisée dans le cadre de consommations récréatives. Cette demande d'ATU est intéressante, car la problématique est identique à celle du baclofène et s'inscrit dans le cadre du soin de l'addiction. Il regrette en revanche qu'aucune étude ne se penche sur le ressenti des patients. Il demande par ailleurs que soit précisé l'intérêt thérapeutique de cette classe de médicaments par rapport aux benzodiazépines utilisées dans le maintien de l'abstinence.

Michel MALLARET confirme la nécessité de mieux explorer les effets subjectifs du GHB dans l'indication du maintien de l'abstinence. Les cas d'abus rapportés avec l'oxybate de sodium peuvent fournir des pistes et pourraient être comparés à ceux constatés avec d'autres agonistes GABA B. Les souffrances somatiques et psychiques du sevrage alcoolique sont importantes et l'oxybate de sodium, comme les autres substances, ne fait que soulager ces symptômes. Dans ce cas, les effets subjectifs plaisants n'apparaissent probablement qu'en 3ème ligne.

Michel DELILE souligne l'intérêt de cette molécule du fait de sa double indication, qui la rapproche du baclofène. Les benzodiazépines ne peuvent également être utilisées que dans la période de sevrage alcoolique, mais la prescription au long cours est problématique, notamment chez les patients qui continuent à boire. L'avantage du GHB serait de pouvoir être utilisé au long cours. Le risque d'abus est connu et dans le sevrage alcoolique, les effets « renforçants » immédiats sont masqués par le syndrome de sevrage alcoolique.

Mireille BECCHIO insiste sur le risque de détournement de ce produit. Par ailleurs, elle souhaite savoir si la « *prescription initiale hospitalière* » prévue par le laboratoire sera limitée à des médecins hospitaliers spécialisés. Certains connaissent mal en effet ce type de produit.

Catherine DEGUINES rappelle que dans le cadre des ATU, les prescriptions se font à l'hôpital et en l'espèce, seront réservées aux services spécialisés en addictologie et CSAPA.

Luc DE HARO attire l'attention sur un éventuel risque de confusion dans l'esprit des prescripteurs entre cette ATU et la RTU (recommandation temporaire d'utilisation) octroyée au baclofène. Par ailleurs, il s'enquiert du retour d'expérience de l'Italie et de l'Autriche, où ce produit est utilisé depuis 1999 et a probablement concerné des milliers de patients.

Un évaluateur répond ne pas avoir de retour d'expérience de ces pays. Le nombre limité de 11 effets indésirables rapportés dans les PSURs est le signe très probable d'une sous notification.
Par ailleurs, dans l'étude GATE 2, le « *craving* » a été évalué et était plus important pour le GHB que pour le placebo, sans être statistiquement significatif, et à des doses plus faibles que celles revendiquées dans l'ATU.

Michel MALLARET considère qu'il est intéressant d'avoir un arsenal thérapeutique plus important. Le risque de confusion au regard des messages reçus par les prescripteurs doit être prévenu, mais ne doit pas être le seul argument entrant en ligne de compte dans la décision de la Commission.

Mireille BECCHIO considère que les données présentées sont insuffisantes et qu'il faut demander des études supplémentaires pour avoir des données plus conséquentes notamment sur le mode d'utilisation et de surveillance de ce produit et des patients concernés.

Marie BONNET note que la combinaison du traitement avec la psychothérapie a été évoquée. Elle demande si elle l'a été dans le cadre d'un groupe de parole, qui a fait ses preuves dans la prise en charge du sevrage alcoolique et si ces groupes ne pourraient pas être les lieux d'évaluation du ressenti sur la qualité de vie.

Michel MALLARET confirme la nécessité d'une prise en charge plus globale que la prise en charge pharmacologique. La prise en charge psychologique est souvent insuffisante alors que son efficacité a été démontrée, notamment dans le cadre de la substitution aux opiacés.

Claude MAGNIN estime que les études fournies ne sont pas suffisamment convaincantes, mais que l'élargissement de l'arsenal thérapeutique pour le sevrage est intéressant, notamment s'il s'agit d'une alternative possible aux benzodiazépines. La Commission pourrait donc se déclarer favorable à la poursuite des études.

Michel MALLARET confirme que les informations manquent sur l'efficacité de l'oxybate de sodium en cas d'échec des benzodiazépines dans le sevrage alcoolique. De telles données permettraient de prouver l'intérêt du GHB. Il s'inquiète par ailleurs de la marge thérapeutique étroite du GHB.

Catherine DEGUINES rappelle que le baclofène n'a pas démontré son efficacité dans le sevrage, contrairement aux benzodiazépines. En outre, le risque de convulsions rapporté est un aspect important à prendre en compte.

Nicolas AUTHIER juge que la double indication proposée dans l'ATU peut semer une confusion dans l'esprit des prescripteurs. Dans la pratique, le patient se présente pour une demande de sevrage. Le traitement GHB peut être mis en place en raison d'échecs répétés ou d'antécédents de délirium tremens. Après 10 jours, le choix peut-être soit de l'arrêter, soit de le poursuivre dans le cadre d'un maintien de l'abstinence. Or, les études n'indiquent ni la durée de ce traitement, ni les possibles stratégies de sevrage.

Michel MALLARET met au vote le projet d'avis sur la demande d'ATU de cohorte pour Alcover SOLID® (oxybate de sodium) dans les indications « sevrage alcoolique » et « maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants ».

Considérant l'insuffisance des données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour présumer de l'efficacité et de la sécurité d'emploi d'ALCOVER SOLID® aux posologies de 3,75 g/j, 5,25 g/j et 6,75 g/j dans « le syndrome de sevrage alcoolique aigu » et dans « le traitement à long terme de l'alcoolo-dépendance en association avec une prise en charge non pharmacologique : psychothérapie , mesures de réinsertion sociale », la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend un avis défavorable à l'attribution d'une ATU de cohorte pour ALCOVER SOLID® (oxybate de sodium), par 7 voix contre l'ATU, 3 voix pour, et 1 abstention[1].

Un évaluateur demande à la Commission si elle souhaite se prononcer sur la question suivante : « *Considérez-vous que les données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'oxybate de sodium sont*

[1] *3 voix pour une ATU : JM DELILE, F. OLIVET, C. MAGNIN ; 7 voix contre une ATU : N. AUTHIER, M. BECCHIO, M. BONNET, L. de HARO, M. MALLARET, J. MICALLEF, A. SALMI ; 1 abstention : C. VICTORRI VIGNEAU*

encourageantes dans les indications « sevrage alcoolique » et « maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants ? »

Nicolas AUTHIER se demande si le rôle de la Commission est de donner des encouragements.

Fabrice OLIVET hésite sur la réponse à donner à la question « *êtes-vous suffisamment informés* ? ». Cela sous-entend qu'avec davantage d'informations, la Commission pourrait changer d'avis.

Michel MALLARET estime que dans la mesure où les données sont globalement insuffisantes, la Commission n'a pas pu donner d'avis favorable. Il paraît alors évident de demander au laboratoire de fournir d'avantage d'informations. Il suppose que leurs données seront plus convaincantes dans le cadre de leur demande d'AMM.

Fabrice OLIVET considère que la Commission n'a pas répondu négativement à la question de savoir si le GHB avait sa place dans l'arsenal thérapeutique.

4. Point d'actualité (pour information)

Nathalie RICHARD fait un point sur les suites données au dossier sur le Sativex®, après l'avis rendu par la Commission le 19 septembre 2013. L'ANSM a délivré une AMM pour le Sativex® le 8 janvier 2014, avec la même indication que les autres pays européens : « *spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques* ». Il s'agit à présent d'aborder les étapes de fixation du prix et d'agréments aux collectivités. La délivrance et la mise sur le marché de ce médicament ne sont pas de la responsabilité de l'ANSM, contrairement au plan de gestion des risques (PGR), aux conditions de surveillance et au programme de minimisation du risque. A ce jour, aucune date n'est fixée pour la commercialisation du médicament, annoncée pour début 2015 par le laboratoire. Les conditions de prescription et de délivrance sont une primo-prescription réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitaliers, avec une délivrance en pharmacie de ville. Elle rappelle que sur la possible prescription initiale en médecine de ville, l'avis de la Commission n'a pas été suivi pour des questions de sécurité. En effet, la plupart des neurologues de ville exerçant également à l'hôpital, cela ne gêne pas l'accès des patients à ce traitement. En outre, le Sativex® étant prescrit en seconde intention, ces patients sont fréquemment pris en charge et suivis à l'hôpital.

Michel MALLARET module les propos de Nathalie Richard en précisant qu'en province, nombreux neurologues libéraux traitent la sclérose en plaques.
Par ailleurs, il est souhaitable de rester informé sur le plan de gestion des risques et de minimisation car l'inquiétude porte sur un glissement vers d'autres usages.

Nathalie RICHARD confirme que le premier point de préoccupation est la prescription hors AMM du Sativex®. L'ANSM a reçu des demandes de médecins souhaitant le prescrire dans d'autres indications (cachexie du Sida, douleurs…). Or, ce produit n'a pas d'indication pour le traitement de la douleur, mais de la spasticité.

Ahmed SALMI rappelle que la Commission avait souhaité des éclaircissements sur le stockage.

Nathalie RICHARD répond que l'ANSM rencontrera le laboratoire non seulement sur le PGR, mais aussi sur différents problèmes pratiques dont le stockage. Le laboratoire a déjà assuré que la délivrance en pharmacie d'officine pourrait se faire le jour même de la prescription ou de la présentation de l'ordonnance. Elle rappelle aussi que la proposition de sécuriser un réfrigérateur ou d'y installer une boite fermant à clef a été prise en compte.

3.1 (suite) Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter le conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses

3.1.2 Enquête annuelle DRAMES : décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances : présentation des résultats de l'enquête 2012 (pour information)

Un évaluateur rappelle que l'enquête annuelle prospective française DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances)[2] existe depuis 2002. Elle permet de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Les objectifs sont d'identifier et de quantifier chaque année les substances directement ou indirectement en cause dans les décès et d'estimer le nombre de ceux imputables aux produits en France. DRAMES est coordonnée par le centre d'évaluation et d'information sur la

[2]Résultats enquête DRAMES de 2005 à 2011 : http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3#paragraph_54409

pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble qui analyse les données recueillies par des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français.

Le recueil se fait au moyen d'une fiche spécifique anonyme remplie par le toxicologue et chaque dossier est examiné par le CEIP de Grenoble et un toxicologue biologiste. Sont inclus dans DRAMES les décès répondant à la définition de l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies-EMCDDA) : psychose due aux drogues (y compris les décès indirects), pharmacodépendance, abus chez une personne non dépendante et intoxication accidentelle (si antécédent d'abus). En sont exclus les accidents mortels de la circulation, les suicides et les dossiers mal documentés.

Les décès sont classés en deux groupes : ceux directement liés au produit et ceux indirectement liés au produit. Un score d'imputabilité est attribué selon la concentration sanguine et une hiérarchisation de l'implication est effectuée avec un score décliné en sous-niveaux.

En 2012, 446 dossiers ont été reçus, 100 ont été exclus après analyse. Parmi les 346 retenus, 310 sont directement liés aux substances et 36 indirectement liés. Le décès a eu lieu au domicile ou chez un tiers dans 56 % des cas. Les départements qui rapportent le plus grand nombre de cas sont le Nord et le Rhône. Les sujets sont masculins dans 81 % des cas et l'âge moyen est de 35,1 ans (de 13 à 63 ans). Les antécédents connus au moment du décès sont l'abus et la pharmacodépendance dans 89 % des cas et le stade de l'abus au moment du décès était intermittent ou permanent dans près de la moitié des cas.

Les circonstances des 36 décès indirects sont : 14 chutes d'un lieu élevé, 9 immersions, 6 traumatismes, 4 incendies, 1 intoxication au monoxyde de carbone, 1 hypothermie et 1 accident de plongée. Les substances responsables des décès indirects sont variées.

Concernant les 310 décès directs, dans la catégorie des stupéfiants illicites, l'héroïne est impliquée dans 39 décès, la cocaïne dans 28, l'association héroïne/cocaïne dans 8, le cannabis dans 15, les amphétamines dans 15 et le GHB dans 1 cas. Les stupéfiants illicites sont responsables de 34 % des décès rapportés dans DRAMES.
Pour les médicaments de substitution aux opiacés (MSO), on retrouve la méthadone dans 140 dossiers (45 %) et la buprénorphine dans 47 (15 %). Les MSO sont responsables de 60 % des décès rapportés. On constate une augmentation régulière des décès liés à la méthadone et à la buprénorphine.
Pour la catégorie opioïdes licites hors MSO, la morphine est retrouvée dans 19 décès, le tramadol dans 1 décès et la codéine dans 6 décès. Le nombre de décès liés à la pholcodine, au fentanyl et à l'oxycodone reste stable. Les opioïdes licites, hors MSO, sont responsables de 12 % des décès rapportés dans DRAMES.
On constate une persistance des décès par hydroxyzine et poppers et l'apparition de décès liés à l'usage des cathinones, de l'alprazolam, de la lidocaïne et du propofol.
Parmi les mélanges de substances co-dominantes responsables des décès, on distingue l'association méthadone/psychoactifs (18 décès), buprénorphine/psychoactifs (8 décès) et héroïne/cocaïne dans 8 décès. Ces mélanges représentent 25 % des décès de DRAMES.

Au cours des années 2010-2012, sous réserve des biais identifiés, on peut conclure à une progression du nombre de décès collectés avec, en parallèle, une augmentation du nombre d'experts participants, une meilleure maîtrise des critères d'inclusion et d'exclusion, mais certaines zones restent non couvertes par DRAMES, telles que l'Alsace et la Lorraine, pourtant très exposées aux MSO.

Concernant la répartition géographique, les nombreux départements non couverts par DRAMES, le sont soit en l'absence de cas, soit en l'absence de cas rapportés. Les régions Est, Nord, Sud et bordelaise présentent un taux élevé de prise en charge des patients par MSO.
Pour le cas particulier de la méthadone, on peut comparer le nombre de décès par département pour 10 000 habitants au nombre de patients traités par méthadone par département et pour 10 000 habitants. Les régions du nord de la France et celles du sud, où les patients sont fortement pris en charge par méthadone, rapportent un nombre élevé de décès.

Au cours des dernières années, l'augmentation des décès liés aux MSO se confirme, malgré la stabilité de leur usage. On constate également un risque de décès 7 fois plus élevé avec la méthadone versus la buprénorphine quand on les rapporte au nombre de patients exposés. Toutefois, ces chiffres ne tiennent pas compte des trafics (MSO obtenus au marché noir), des patients obtenant la méthadone en Belgique et des traitements intermittents de TSO. En l'absence d'analyse pharmacologique des cheveux, on manque d'information sur la durée de la prise en charge par MSO pour déterminer s'il s'agit d'un décès survenu en début de traitement. Il serait intéressant de comparer la mortalité liée à la méthadone à celle liée à la morphine et l'héroïne.

Concernant les stupéfiants illicites, la diminution des décès liés à l'héroïne se confirme. On note une légère augmentation des décès liés à la cocaïne et une forte augmentation des décès liés aux amphétamines. La prise en compte des accidents cardiovasculaires attribués au cannabis (décès direct sans autre cause retrouvée) explique l'augmentation des décès directs sous cannabis.

On ne constate pas de forte évolution des décès relatifs aux autres substances, à l'exception d'une baisse de ceux liés au tramadol et à la codéine et d'une augmentation constante des décès liés à la pholcodine et au fentanyl. Enfin, on peut souligner l'apparition en 2012 des cathinones, de l'alprazolam, de la lidocaïne et du

propofol. DRAMES 2012 représente 5 décès/million de français, à comparer à l'estimation européenne la plus récente qui est de 20 décès/million d'européens.

Les perspectives sont les suivantes :

- obtenir des informations sur le jour du décès afin de comparer la surconsommation de méthadone en semaine avec celle de drogues festives en fin de semaine,
- préciser la prise intermittente de MSO (analyse des cheveux),
- affiner la comparaison morphine/usagers ; MSO/usagers ; héroïne/usagers,
- mieux couvrir l'ensemble du territoire français, notamment les régions de faible ou forte prise en charge par MSO et leurs conséquences,
- améliorer la qualité des informations recueillies via les données « autopsiques », l'exhaustivité et la quantification des substances identifiées,
- en 2014, une étude nationale CEIP/CNBAE (Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts), complémentaire de DRAMES, étudie les décès par antalgiques.

Nathalie RICHARD précise que l'anonymat des défunts est très préservé dans DRAMES (ni date de décès, ni date de naissance…). Si l'ANSM souhaite obtenir davantage de précisions sur la prise en charge du patient et la date du décès, de nouvelles démarches devront être entreprises auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et du Conseil Supérieur de Médecine Légale. Elle explique qu'avant DRAMES, l'Agence n'avait connaissance que des décès déclarés par les services de police, sans identification formelle des substances présentes dans les prélèvements. Cette étude a donc permis de travailler avec les toxicologues analystes et d'avoir une certitude sur les substances impliquées. Elle est un outil extrêmement important pour étudier la dangerosité des substances.

Michel MALLARET confirme que l'évolution des décès peut nécessiter une meilleure analyse de leurs circonstances et peut amener des questions complémentaires.
DRAMES essaie de réaliser un diagnostic étiologique et d'obtenir des précisions analytiques, « autopsiques ». Même si certains biais existent, ces résultats donnent la forte impression que les décès en France sont moins nombreux que dans d'autres pays. Il est important de le souligner, dans la mesure où d'autres pays européens et extra-européens contestent la politique française de substitution relativement « audacieuse ».

Nathalie RICHARD confirme que les comparaisons de l'OEDT révèlent 4 à 5 fois moins de décès par abus dans un contexte de toxicomanie en France que dans d'autres pays européens. Le croisement réalisé en 2010 des données de la Police, de l'Inserm et de DRAMES sur les décès par surdose, aboutissait toutefois à une suspicion de sous-estimation de 30 % par rapport au nombre réel de décès.

Michel MALLARET précise que cette étude publiée en 2010 correspondait à des données de 2007. Elle reposait sur une extrapolation des échantillons de DRAMES et d'autres enquêtes et aboutissait à environ 1175 décès en 2007. Il tient à préciser que les procureurs ne demandent pas systématiquement une analyse toxicologique en cas de décès, même suspect, et certaines régions ne sont pas couvertes.

Nathalie RICHARD rappelle que les expertises toxicologiques et médicolégales sont onéreuses et que lorsque la cause du décès semble évidente, ces analyses ne sont pas toujours demandées.

Mireille BECCHIO indique que les médecins généralistes réalisent souvent les constats de décès et sont pressés par la Police pour signer rapidement les constats.

Nicolas AUTHIER estime, d'après les résultats présentés, que la politique de réduction des risques en France doit se focaliser davantage sur les risques liés aux substances médicamenteuses et notamment aux MSO. La méthadone et la buprénorphine ayant fait leur apparition comme cause de décès au cours des trois dernières années, il est nécessaire de réfléchir à la manière d'améliorer et de faire passer les messages de réduction des risques liés à l'usage de ces molécules (avec ou sans prescription) auprès des usagers et des patients.
Il se demande si cette situation ne peut pas s'expliquer par trois phénomènes : soit la méthadone est trop prescrite, soit elle ne l'est pas suffisamment, ce qui entraîne une automédication de la part des usagers/patients, soit elle est mal prescrite ou mal consommée.

Mireille BECCHIO répond que les patients substitués ont fréquemment des stocks de méthadone.

Nicolas AUTHIER confirme que le problème est le même pour les benzodiazépines, le Subutex®, et même le paracétamol.

Michel MALLARET confirme que ces stocks peuvent intervenir dans le cadre de surdosages plus ou moins volontaires. Il indique également que certains patients qui se rendent pour la première fois dans un CSAPA, consomment déjà de la méthadone, achetée « dans la rue » ou auprès d'amis.

Nicolas AUTHIER confirme qu'il serait intéressant de connaître le caractère naïf ou non du sujet vis-à-vis des opioïdes. Idéalement, le prélèvement systématique de cheveux permettrait de savoir qui est concerné par ces intoxications.

Michel MALLARET reconnaît que ces informations n'apparaissent pas dans les fiches. Aucune enquête n'est menée dans les CSAPA sur la mortalité des patients suivis. Il serait nécessaire de savoir si les personnes qui décèdent avec une dose de méthadone élevée dans le sang sont suivies en CSAPA, en médecine de ville ou bien si cette substance a été obtenue sans prescription. Ensuite, si ces personnes étaient suivies, étaient-elles des consommateurs intermittents, « compliants »… On a constaté des réductions de décès en Grande-Bretagne grâce à des modifications de prescription. La démarche pourrait être la même pour la morphine afin de déterminer le pourcentage de décès au regard du nombre d'usagers.

Fabrice OLIVET considère que ces chiffres sont rassurants au regard de la situation des autres pays européens. Le système de prescription français est un des plus libéraux du monde, et les chiffres d'overdose mettent la France dans une position correcte. Il regrette néanmoins que la substitution soit un sujet tabou en termes d'information tant en direction des patients que du grand public et de la presse. Dans la rue, l'héroïne a été remplacée par les produits de substitution et cette diffusion amène de plus en plus d'usagers à devenir des patients. Or, jamais une campagne nationale ne s'est clairement exprimée sur la substitution, ses limites, ses réussites et ses échecs. Il estime donc qu'il est de la responsabilité de la Commission de parler de ce sujet. Les patients eux-mêmes regrettent l'absence de communication officielle.

Par ailleurs, il s'étonne de voir le cannabis mentionné dans l'enquête et souhaite des précisions sur les causes de mortalité, par définition indirectes.

Nathalie RICHARD ajoute que l'Agence avait été entendue lors de l'audition sénatoriale mixte relative à la toxicomanie quelques années auparavant.

Michel MALLARET confirme la nécessité de davantage communiquer, même si l'Agence a réalisé quelques communications dans le passé.
Concernant le cannabis, il cite les décès indirects liés à des troubles du comportement tels que défenestration ou immersion, mais également ceux liés aux concentrations élevées de THC (TétraHydroCanabinol) sans autre cause identifiée et avec des données d'autopsie en faveur d'un infarctus myocardique. Ces cas sont donc inclus dans les décès directs. En effet, il rappelle que les décès ne sont pas uniquement liés aux overdoses par dépression respiratoire provoquées par les opiacées. La cocaïne tue souvent par complications cardiovasculaires.

Fabrice OLIVET demande si la consommation d'alcool est systématiquement indiquée dans ces cas-là.

Michel MALLARET le confirme. Il estime que le risque de DRAMES est de sous-estimer les décès attribués au cannabis. En effet, dans cette enquête, lorsqu'un décès survient en cas de complications cardiovasculaires liés à l'association cocaïne/cannabis, on l'attribue à la seule cocaïne, car ces complications sont plus fréquentes avec la cocaïne à la toxicité bien établie. On attribue un décès direct (infarctus myocardique chez un jeune) au cannabis qu'en absence d'une autre cause. C'est ce qu'a également montré une récente publication allemande (Hartung B et al, Forensic Sci I 2014. 237 :e11-13) qui a fait 'une étude très complète (autopsique, génétique…) menée sur deux personnes dont le décès a été associé à la prise de cannabis. Des infarctus myocardiques peuvent survenir deux heures après la prise de cannabis, avec une concentration sanguine élevée de THC. Les médecins semblent découvrir que le cannabis peut induire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des infarctus myocardiques : ce risque ne doit pas être sous-estimé, même si les décès sont moins nombreux qu'avec l'héroïne ou d'autres substances

Fabrice OLIVET souligne que ces décès par cannabis sont systématiquement signalés dans DRAMES en cause indirecte. Il estime nécessaire d'analyser leurs circonstances.

Nathalie RICHARD rappelle, comme le président, que les décès indirects par cannabis sont liés à des troubles du comportement induits par sa consommation. 15 décès par cannabis rapportés dans l'enquête sont considérés comme des décès directs.

Jean-Michel DELILE remercie l'Agence de cette enquête, qui doit nourrir la réflexion de la société et des professionnels. Les départements d'Alsace et Lorraine devraient s'impliquer.
La mortalité est un indicateur majeur d'efficacité ou d'absence d'efficacité de l'intervention des soignants. De longue date, la France se faisait reprocher par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies de ne pas respecter les protocoles d'identification de l'origine et du nombre de décès chez les usagers de drogue. DRAMES permet de recueillir ces données. Des études prospectives de cohorte permettent d'identifier les causes de mortalité, toutes causes confondues, et les raisons pour lesquelles les usagers de drogues illicites voient leur espérance de vie réduite de 20 à 25 ans. Un focus est réalisé sur les intoxications directes ou indirectes, un autre sur les conduites à risques et les accidents, un 3ème sur les maladies infectieuses. Les

décès des usagers de drogue liés au Sida sont quasiment contrôlés et vont l'être pour l'hépatite (trithérapies…). La part relative de la mortalité liée au sujet qui intéresse la Commission ira croissante. Il indique que le développement de DRAMES est donc un enjeu majeur.

Il explique que concernant la politique de réduction des risques et la diffusion des traitements de substitution en France, les effets attendus se sont manifestés : réduction de la mortalité directe par héroïne et augmentation de la mortalité liée aux traitements de substitution, essentiellement méthadone. Les 200 décès par an liés à ces médicaments posent problème. Il est nécessaire de réorienter les actions de réduction des risques axées sur les transmissions virales. La Commission avait donné en 2009 un avis favorable à la diffusion des traitements antagonistes opiacés auprès des usagers, mais rien n'a été fait en France. Un meilleur contrôle de ce type de médicament est nécessaire.
L'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) avait lancé il y a quelques années une étude de mortalité avec étude de cohorte en France menée auprès des CSAPA avec levée de l'anonymat pour les avis de décès (personne suivie en CSAPA, toute cause de mortalité confondue). Il serait intéressant de voir où en est cette étude.

La mortalité directe liée au cannabis en France est un sujet insuffisamment exploré alors qu'il est nécessaire d'approfondir la compréhension de ces décès. Un article a été publié sur les risques d'artérite des membres inférieurs chez des sujets de 35-40 ans, gros fumeurs de cannabis.

Enfin, il estime nécessaire d'informer sans tabou. Ainsi, la MDMA (la méthylène-dioxy-méthamphétamine est le principe actif de l'ecstasy) est banalisée dans les milieux des usagers alors qu'elle est à l'origine de décès ou de pronostics incertains.

Claude MAGNIN partage les propos précédents. Lorsque le groupe TSO de la DGS s'est constitué en 2007, il devait mettre en place le suivi des patients à 3 ans. Après 7 ans, on peut s'interroger sur le devenir de ces patients. Des zones d'ombre persistent et la communication est insuffisante sur les effets bénéfiques comme sur les problèmes posés par la méthadone. Il souligne la baisse continue du nombre de décès par héroïne, qui était proche du millier voici quelques années. Il demande si ce phénomène est imputable au fait que l'héroïne est moins dosée et donc moins « recherchée », que la substitution sauvage prend le pas sur les substitutions aux opiacés ou que les traitements de substitution sont prescrits et poursuivis. Cette baisse régulière est probablement multifactorielle.

Tout médicament qui engendrerait aujourd'hui 140 morts serait montré du doigt. Il lui semble que le dosage moyen en méthadone par patient a baissé par rapport à ce qu'il était voici 15 ans. Il est possible que les patients soient restés moins longtemps en contact avec l'héroïne (2 à 3 ans) que les patients traités par le passé, qui pouvaient présenter une « ancienneté » de 20 ans.

Enfin, les 15 décès liés au cannabis rapportés dans les décès directs sont également imputables aux modes d'usage du cannabis (ex. : combustion). On connaît moins bien l'effet direct du THC en tant que molécule sur les muscles lisses artériels. La communication sur les décès liés au cannabis doit bien préciser les effets directs liés à la molécule elle-même et les effets indirects liés à son usage.

Michel MALLARET reconnaît que de nombreuses substances contenues dans le cannabis peuvent avoir des effets vasculaires opposés, certaines d'entre elles pouvant induire des infarctus.

Nicolas AUTHIER estime qu'il est possible d'obtenir des explications complémentaires de ces chiffres. Au-delà de l'enquête DRAMES, la Commission pourrait souhaiter la mise en place d'une véritable étude longitudinale, nationale, en partenariat notamment avec l'Agence de la Biomédecine, visant à rechercher systématiquement les causes toxiques du décès et à faire des prélèvements d'autres matrices et notamment des cheveux pour analyse. Les prélèvements effectués dans le cadre de DRAMES dépendent des demandes adressées par la Justice au toxicologue. Une telle étude complèterait DRAMES et apporterait des explications à ces chiffres qui n'évoluent pas favorablement pour la méthadone, identifierait les populations de patients ou usagers concernées afin de cibler les actions de réduction des risques.

Michel MALLARET distingue deux pistes : la première consisterait à mieux explorer les patients décédés dans DRAMES et la seconde à réaliser un suivi des patients.

Nathalie RICHARD répond que l'ANSM examinera les actions de l'OFDT au regard de l'étude lancée en 2007 et dont les résultats n'ont pas été publiés. Son objectif était de suivre une cohorte de patients dans les CSAPA et de suivre leur mortalité.

Michel MALLARET invite l'Agence à ne pas se limiter aux CSAPA, car de nombreux patients sont suivis en médecine libérale.

Nathalie RICHARD poursuit en disant que l'ANSM peut également examiner comment et jusqu'où faire évoluer la fiche DRAMES et les renseignements demandés.

Michel MALLARET conclut la discussion en estimant qu'il est nécessaire de communiquer davantage sur le sujet. Ces données seront probablement communiquées au grand public et il est nécessaire de bien expliciter et détailler le message, pour éviter qu'elles soient mal comprises et induisent des commentaires néfastes à la politique de substitution en France qui a des effets bénéfiques.

Nathalie RICHARD précise que les résultats de DRAMES et l'ensemble des résultats des centres d'addictovigilance et CEIP sont publiés annuellement sur le site de l'Agence.

Fabrice OLIVET, afin d'éviter une interprétation erronée des données, invite à comparer dans la communication ces chiffres à ceux relevés avant la mise en place de la politique de substitution, lorsque les overdoses d'héroïne se comptaient par quelques milliers dans les années 90. La transformation des habitudes de consommation doit être mise en avant. Pour un certain nombre d'usagers, les produits de première consommation sont des médicaments détournés. Les implications sanitaires et réglementaires après une issue fatale secondaire à une overdose d'héroïne ou après un surdosage en buprénorphine sont différentes.

Mireille BECCHIO ajoute la nécessité de mettre en parallèle dans la communication grand public ces chiffres avec les accidents de médicaments concernant d'autres pathologies.

Michel MALLARET confirme que le point important est celui de la communication et des substances qu'elle implique (MSO, héroïne, cocaïne, cannabis, ..). Il s'agit également de travailler à une meilleure compréhension des résultats de l'enquête DRAMES (suivi, accompagnement des patients…). Ensuite, il est nécessaire de mieux examiner le devenir des patients suivis en CSAPA ou en médecine libérale. La France manque cruellement de données à cet égard. Enfin, il est nécessaire de faire référence à la séance de la commission des Stupéfiants et des Psychotropes de 2009 relative à la proposition de mise à disposition de naloxone auprès des patients. Ce facteur de prévention de l'usage des opiacés a réduit les décès liés aux opiacés aux Etats Unis.

Nathalie RICHARD précise que l'avis de la Commission des stupéfiants et psychotropes a été par deux fois relayé par des notes au Cabinet des Ministres de la Santé successifs, sans aucun retour. Aucune étude n'a été mise en place relative à la naloxone.

Michel MALLARET termine en disant que l'usage de la morphine par les usagers de drogues est insuffisamment connu. Ces patients sont peu vus dans les CSAPA et les décès liés à la morphine sont inquiétants et nécessitent une surveillance.

Jean-Michel DELILE précise que les usagers qui viennent le voir pour une addiction à la morphine sont tous des injecteurs. Les nouveaux usagers d'héroïne sont généralement « sniffeurs ». L'évolution des modes d'administration est à prendre en compte. Paradoxalement, la morphine devient très dangereuse.

Michel MALLARET signale que le taux de concentration de l'héroïne dans les poudres vendues aux usagers, a une influence sur la fréquence de la mortalité induite par cette substance.

La séance est suspendue de 12 heures 50 à 13 heures 45.

3.1.3 Méthadone (pour information et pour avis)

Trois membres du groupe « traitements de substitution aux opiacés » (TSO) de la Direction Générale de la Santé (DGS) sont invités pour présenter les propositions et recommandations du groupe sur la mise en œuvre d'une expérimentation nationale de la primo-prescription en médecine de ville de la méthadone par des médecins généralistes : Albert HERSZKOWICZ, William LOWENSTEIN et Alain MOREL.

William LOWENSTEIN est médecin interniste de formation et addictologue. Il a « intégré la sphère » Sida/toxicomanie en 1987 avec la mise en vente libre du matériel d'injection et a défendu l'accessibilité des médicaments opiacés en France à partir de 1994. Il a créé le premier centre méthadone intra-hospitalier puis a quitté l'AP-HP en 2002 afin de créer la clinique Montévidéo qu'il a dirigée jusqu'en 2013. A présent, il est installé en libéral et dirige les travaux du groupe TSO depuis 2007.

Alain MOREL, psychiatre, praticien hospitalier, est directeur de l'association OPPELIA qui gère plusieurs établissements médicosociaux en addictologie dans plusieurs régions françaises. Il est vice-président de la Fédération Française d'Addictologie. Il a été président du comité d'organisation de la conférence de consensus sur les TSO en 2004 et investigateur principal de l'étude Méthaville. Il est membre du groupe TSO depuis 2007.

Albert HERSZKOWICZ est médecin en santé publique et conseiller médical du bureau des addictions de la DGS sur le domaine des drogues illicites depuis 2009. Il participe très régulièrement aux travaux du groupe TSO. Il a siégé au sein de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps.

David MORELLE précise que deux liens d'intérêts de faible importance ont été identifiés : MM. Lowenstein et Morel sont intervenus dans des colloques en 2013 financés par le laboratoire Bouchara Recordati.

3.1.3.1 Présentation du bilan à 5 ans et demi du suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone (pour information)

Un évaluateur rappelle que la méthadone sirop (2005) est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Sa formule gélule (2007) est indiquée en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés. Depuis 2008, le suivi national de toxicovigilance et d'addictovigilance est placé sous la responsabilité du CAPTV (Centre anti-poison – toxicovigilance) et du CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Marseille. Les risques identifiés sont les intoxications pédiatriques, les décès, les tentatives de « sniff » et d'injection, les prises occasionnelles et les prises par des sujets naïfs. Le bilan à 5,5 ans couvre la période du 15 avril 2008 au 14 octobre 2013.

Le nombre de patients traités par méthadone est estimé à 50 431, dont 48 % par la forme gélule (en progression) et 52 % par la forme sirop. Une disparité géographique est observée. On trouve davantage de patients traités par méthadone dans certains départements et la part de la forme gélule est variable d'un département à l'autre.

Sur 5,5 ans, 79 intoxications pédiatriques ont été rapportées (27 avec la forme gélule et 52 avec la forme sirop), sans différence de gravité entre les deux formes. Dans la majorité des cas, la gravité a été de niveau 1 (minime) et ceci grâce à la grande réactivité des parents ayant permis une prise en charge rapide par les urgences. La principale circonstance des intoxications pédiatriques est l'accessibilité du produit par les enfants (gélules hors blister, flacons déjà ouverts).

Dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances), la part du nombre de décès directement liés à la méthadone par rapport aux autres substances a progressivement augmenté sur la période, de même que le nombre de décès de sujets naïfs (19 en 2012).

Sur 5,5 ans, 288 cas d'abus ou d'usage détourné avec la méthadone ont été rapportés aux CEIP. La forme n'est pas précisée dans 119 cas et la méthadone a été obtenue illégalement dans 149 cas. Ont également été rapportés, un détournement de la voie d'administration (19 cas d'injection et 10 cas de sniff), une consommation occasionnelle ou par un sujet naïf dans 72 cas, une consommation alternée ou associée avec un autre opiacé dans 78 cas et un surdosage ayant nécessité une prise en charge hospitalière dans 109 cas.

L'enquête OPPIDUM 2012 montre que les patients traités par méthadone, en dehors d'un protocole de soins :

- ont une situation socioéconomique plus précaire,
- consomment des doses de méthadone plus élevées avec une consommation quotidienne moins fréquente que les patients sous protocole,
- obtiennent la méthadone majoritairement illégalement,
- présentent une plus forte consommation associée de cocaïne et d'héroïne.

Chez les patients sous protocole, la consommation de cocaïne et d'héroïne est plus importante chez ceux qui utilisent la forme sirop. Il convient de souligner l'augmentation de l'obtention illégale de la gélule à 3 % en 2012 (1 % en 2010 et 2011).

En conclusion, on note une persistance des intoxications pédiatriques, mais avec une bonne réactivité des parents, une augmentation de la part de décès impliquant la méthadone, une augmentation de l'obtention illégale de la forme gélule, une augmentation limitée du nombre de notifications de «sniff» de la forme gélule, et une augmentation des prises occasionnelles et par les sujets naïfs. Enfin, on signale une notification d'utilisation hors AMM dans les douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte. Le suivi de toxicovigilance chez l'enfant et d'addictovigilance sont maintenus et l'ANSM souhaite réactiver le suivi de toxicovigilance chez l'adulte.

Nathalie RICHARD précise que l'Agence a beaucoup travaillé sur le plan de gestion de risques relatif aux enfants. Une campagne d'information efficace a été mise en place auprès des parents et a porté ses fruits (risque de déconditionnement préalable par les parents…).

Luc de HARO distingue une première période de trois ans au cours de laquelle des intoxications graves et des décès chez des enfants ont été rapportés, d'une seconde période qui a suivi un important travail d'information, au cours de laquelle les cas graves ont disparu. Concernant la réactivation du suivi de la toxicovigilance des adultes, il souligne la situation dramatique actuelle des centres anti-poison français, dont certains ont perdu un tiers de leurs effectifs. Ils n'ont plus les moyens humains de réaliser des études prospectives sur les intoxications chez l'adulte. Le suivi rétrospectif est plus simple. Cette réactivation doit être revue avec l'ANSM.

Michel MALLARET confirme que ce suivi de toxicovigilance est un élément majeur de la vigilance et doit être une demande importante de la Commission. Si les campagnes d'information sont efficaces, leur effet n'est pas toujours durable et leur réactivation doit être envisagée. Il invite l'ANSM à bien vérifier que les parents sont informés.

Nathalie RICHARD assure que la campagne d'information se poursuit.

Michel MALLARET note que certains enfants peuvent déboucher les bouchons *childproof*. Il semble qu'il ne soit pas possible de faire mieux que ces bouchons.

Marie-Anne COURNÉ précise que depuis octobre, l'ANSM a, à titre exceptionnel, autorisé le laboratoire exploitant de la méthadone à mettre à disposition des médecins, des affiches informatives à placer dans leur salle d'attente. Par ailleurs, les bouchons sécurisés répondent aux normes de sécurité, mais il est possible d'augmenter le couple de serrage, augmentant la difficulté d'ouverture du flacon, ce qui peut conduire certains parents à l'ouvrir à l'avance.

Michel MALLARET propose d'aborder à présent les données d'addictovigilance.

Luc de HARO doute que 66 % des patients des Bouches-du-Rhône traités par gélules de méthadone soient tous stabilisés, comme l'exige l'indication de cette forme pharmaceutique.

Joëlle MICALLEF partage ce sentiment. Cela renvoie à l'absence de données d'utilisation de cohortes et de suivi pour la méthadone. Dans le cadre d'un master de santé publique, les informations rapportées par le laboratoire ont été rapprochées aux bases de données de l'assurance maladie afin de vérifier si les patients qui passaient sous méthadone y restaient, ce qui est majoritairement le cas. Les données médicales manquent néanmoins sur le sujet. La question est de savoir si cette situation renvoie à des critères de stabilité médicale. Il est nécessaire de déterminer les profils de ces patients (stabilité, parcours, suivi, prise en charge…). Ces informations sont nécessaires pour traiter la question de manière globale et s'assurer que ce sont les bons patients qui en bénéficient et qu'il est pertinent de poursuivre sur le chemin de ce rapport bénéfice/risque très favorable au produit.

Michel MALLARET considère qu'il n'est pas étonnant de voir les courbes de patients sous formes sirop et sous forme gélule se croiser, dans la mesure où certains patients traités par méthadone depuis plus longtemps. Il précise qu'une analyse menée dans le Nord montre que le taux de méthadone dans les eaux usées est plus élevé en semaine que le week-end. Cela laisse à penser que les patients le prennent de manière intermittente et s'orientent vers d'autres substances le week-end. Il existe probablement des différences entre les usages de la totalité des patients traités par méthadone et les pratiques recensées dans les CSAPA.

Nicolas AUTHIER se dit gêné par la notion de « stabilité », qui devrait être mieux définie, car un patient stabilisé peut être un consommateur occasionnel à moindre risque tout en étant compatible avec un véritable projet de soins.

Albert HERSZKOWICZ confirme le besoin d'études qualitatives, par exemple pour expliquer l'énorme différence constatée entre la Meurthe et Moselle et Marseille. Il est possible que la proportion de patients initiant un traitement par méthadone soit moins importante à Marseille. Si l'analyse des eaux usées apporte un éclairage intéressant, il est important d'interroger les patients sur leurs pratiques (extra le week-end). Les décès liés à l'association héroïne plus alprazolam relevés dans le Sud-Ouest ont touché des patients traités par méthadone.

William LOWENSTEIN confirme que les médecins en charge des personnes traitées par méthadone, sont tous confrontés à la problématique de la discontinuité/intermittence *versus* la stabilité. On peut trop facilement relier l'intermittence à une dangerosité aboutissant à des décès, alors que l'usage de méthadone 5 jours sur 7 occupe les récepteurs et protège d'une surdose suite à l'usage éventuel d'héroïne le week-end. Lorsque l'intermittence est évoquée, il serait nécessaire de préciser s'il s'agit d'une continuité d'opioïdes, d'opiacés ou d'agonistes ou s'il s'agit de consommations qui s'arrêtent et reprennent, avec une dangerosité liée aux récepteurs plus sensibles.

Michel MALLARET précise à Albert Herszkowicz que la Commission a insisté dans la matinée sur l'importance de l'utilisation de la naloxone à domicile afin de prévenir les overdoses.

Jean-Michel DELILE confirme que la Commission a donné en 2009 un avis favorable à une diffusion plus large de la naloxone auprès des usagers. Il serait intéressant de remettre ce dossier à l'ordre du jour. Les études de cohorte de mortalité montrent en effet que l'espérance de vie des usagers de drogues est réduite de 20 à 25 ans par rapport aux non usagers, en raison d'intoxications aigues, de décès dans des contextes violents,

accidentels ou suicidaires et de maladies virales. Ces dernières étant de plus en plus contrôlées, la proportion de décès par overdose et les intoxications aigues augmentera. Parmi les actions de réduction des risques, il est important de greffer sur les dispositifs actuels une plus grande diffusion des antagonistes opiacés, qui ont un effet à la fois bénéfique direct et pédagogique.

Nathalie RICHARD ajoute que l'ANSM a sollicité à plusieurs reprises le Ministère de la Santé et qu'il est urgent que des actions se mettent en place.

Marie BONNET demande de quelle manière des études qualitatives pourraient être intégrées dans les études mises en place. Lorsque l'INCa a été créé, un département des Sciences de l'Homme a été mis en place. Par ce biais, des recherches ont été impulsées dans ce domaine. Ainsi, elle se demande de quelle manière il est possible de favoriser cette ligne de recherche pour qu'elle s'intègre harmonieusement aux autres.

Michel MALLARET confirme qu'il serait pertinent de monter de tels projets et demander des financements associés.

William LOWENSTEIN estime qu'ils rentreraient parfaitement dans le cadre des missions de l'OFDT, rattaché à la MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives).

3.1.3.2 Modification des conditions de prescription et de délivrance de la méthadone (pour avis)

Présentation du groupe TSO

Albert HERSZKOWICZ indique que la Commission des Addictions créée fin 2006 a été chargée de suivre le Plan Addictions mis en place par le Ministre de la santé. Elle se composait de différents groupes de travail dédiés à des thèmes spécifiques comme la réduction des risques, l'hébergement et notamment le traitement de substitution aux opiacés (TSO). Dans le cadre du groupe TSO, le directeur général de la Santé a adressé une lettre de mission à William Lowenstein en 2007. Malgré la disparition de la Commission Addictions, ce groupe de travail a perduré régulièrement jusqu'à aujourd'hui en émettant des avis et en faisant remonter des thèmes. Le groupe TSO va s'élargir et se transformer en groupe de travail de la DGS pour couvrir l'ensemble du champ des drogues illicites, avec une nouvelle lettre de mission. Le groupe TSO, pluridisciplinaire, est composé d'experts bénévoles : William Lowenstein, le Président de la Fédération Addictions, des représentants de l'OFDT, de l'ANSM, de la MILDT (devenue en mars 2014 la MILDECA), un représentant des usagers (Fabrice Olivet), des cliniciens (dont Claude Magnin, Laurent Michel et Alain Morel) et des pharmaciens. Le groupe TSO se réunit 8 fois par an et produit un compte-rendu consultable. Il s'élargira en accueillant l'Ordre national des pharmaciens et des médecins intéressés par les addictions.

Propositions du groupe TSO

Alain MOREL précise que le titre de la présentation est le suivant : « élargir la primo-prescription de la méthadone à la médecine de ville : quel dispositif de mise en œuvre associant sécurité et accessibilité ? ». Cette mesure est demandée et préparée depuis plus de 10 ans. Elle a figuré dans le rapport relatif à l'accès à la méthadone en France cosigné notamment par William Lowenstein et lui-même en 2002. La conférence de consensus qui s'est tenue en 2004 avait souhaité cet élargissement. L'étude Méthaville, réalisée dans la foulée de cette conférence a été suscitée par le Ministère de la Santé dans le cadre d'un plan stratégique de lutte contre le VHC. Elle a commencé à être préparée dès 2006 par un groupe de travail. L'expertise collective de l'Inserm sur la réduction des risques de juin 2010 a mis cette mesure en bonne place. La méthadone a été inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2011, dans le cadre d'une prise en charge codifiée. Enfin, le plan gouvernemental 2013-2017 prévoit l'extension de l'expérimentation sur le territoire national. Dans ce contexte, le groupe TSO a fait des propositions pour la mise en œuvre concrète de ce dispositif, visant à la fois à le sécuriser, à améliorer l'accès et renforcer la qualité des traitements.

Dans le chapitre « élargir la palette des options thérapeutiques pour la dépendance des opiacés » de son rapport, l'Inserm recommande « *de développer l'accès à la méthadone dans tous les départements. En fonction des résultats de l'essai Méthaville, la primo-prescription de la méthadone pourrait être assurée en médecine de ville par des médecins volontaires, formés et habilités à cette prescription* ».

Méthaville est un essai pragmatique réalisé entre 2009 et 2012 par l'Inserm U 912, avec l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) et l'ORS (Observatoire régional de la santé) PACA, dont les objectifs étaient :

- de vérifier la faisabilité et l'acceptabilité par les médecins et les patients de la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville,
- de montrer que les principaux critères d'efficacité (abstinence aux opiacés non prescrits, engagement et rétention en traitement, satisfaction vis à vis des soins) ne sont pas inférieurs dans le cadre d'une induction en ville par rapport à une induction en centre spécialisé.

Alain MOREL indique que Méthaville a été réalisée sur 10 sites en France, sur 221 patients randomisés (155 en médecine de ville, 66 en CSAPA). 162 ont été suivis (respectivement 129 et 33). Un premier rapport a été adressé à la DGS en juin 2012 et il a été récemment soumis à la revue PLOS ONE.

Cette étude a la particularité de ne pas porter sur le médicament en lui-même mais sur le dispositif de prescription de médicaments. Il s'agit d'un essai randomisé à 2 bras, multicentrique et sans insu, comparant deux stratégies de prise en charge par la méthadone. La randomisation porte sur le lieu de prescription initiale: en CSAPA ou en médecine de ville. La méthadone était dispensée en pharmacie interne (CSAPA) ou en officine. La sécurité a été évaluée par la surveillance des évènements indésirables graves, en particulier les overdoses fatales ou non fatales. Le recrutement de patients dans le cadre de la primo-prescription, a considéré comme inéligibles les femmes enceintes, les mineurs, les patients soumis à une triple dépendance (opiacés, alcool et benzodiazépines) et les personnes sans papier. Les médecins de ville et de CSAPA engagés dans l'étude ont été formés. La collaboration du trinôme CSAPA/médecins de ville/pharmaciens a été fortement travaillée. Enfin, les médecins de ville participant à l'étude étaient généralement déjà impliqués et plus ou moins intégrés à des réseaux.

Le premier enseignement tiré des résultats est que les effets du traitement sont comparables quel que soit son mode d'initialisation. Aucune overdose n'a été signalée pendant la période d'induction. A 1 an, l'arrêt de la consommation d'opiacés non prescrits est comparable entre les 2 bras. A 1 an, la rétention en traitement est de 88 % en médecine de ville et de 66 % en CSAPA. A la durée du traitement sont associés : une décroissance de la consommation d'opiacés non prescrits (surtout pendant les 3 premiers mois), une diminution de la consommation de cocaïne, d'alcool, de produits psychotropes, une diminution des pratiques d'injection intraveineuse et de sniffing, une diminution de la dépression et du risque suicidaire et une diminution du nombre d'actes de délinquance.

Le second enseignement est que les niveaux d'engagement et de satisfaction des patients initialisés en médecine de ville sont importants. Parmi les 155 patients randomisés en ville, 145 se sont engagés jusqu'à la fin de la phase d'instauration et 129 jusqu'à un an. En CSAPA, sur les 66 patients, 43 sont allés jusqu'au bout de la période d'instauration et 33 jusqu'à un an.

La primo-prescription en médecine de ville n'est donc pas inférieure en termes d'abstinence d'opiacés non prescrits, d'engagement dans les soins et de rétention en traitement. Elle est bien acceptée et bien suivie par les patients et les médecins, qui sont volontaires, formés et qui travaillent en réseau. Si cette expérimentation est étendue, l'extrapolation du nombre de médecins à former et du nombre de patients concernés pourrait être respectivement de 2 000 et 8 000 en plusieurs années. Cette extrapolation se base sur les chiffres de Méthaville : environ 50 médecins ont été formés sur 10 sites pour 200 patients inclus en deux ans.

A partir de cette étude et de ses résultats, le groupe TSO a émis des propositions consensuelles et concrètes afin de sécuriser l'extension du dispositif expérimental et son accessibilité. Trois conditions apparaissent indispensables pour autoriser des médecins généralistes à primo-prescrire la méthadone :

- la nécessité d'une formation spécifique et d'échanges de pratiques,
- l'agrément de médecins sous 3 conditions : volontariat, formation, conventionnement,
- la collaboration entre acteurs et l'implication des pharmaciens avec l'obligation d'une dispensation supervisée à l'instauration du traitement.

L'extension de l'expérimentation vise :

- un accès simplifié et sécurisé à la méthadone dans des zones peu/mal pourvues (zones rurales et semi-rurales),
- une adéquation entre le traitement, le suivi et les lieux de soins proposés,
- une diminution des inductions sans supervision médicale ou par des médecins non autorisés,
- une amélioration de l'accès à une prise en charge globale par les collaborations entre acteurs,
- une réduction du mésusage de la buprénorphine et des pratiques à risques,
- une amplification des pratiques de réduction des risques,
- une diminution de la surcharge des files actives des CSAPA,
- une amélioration des articulations entre les CSAPA / médecins de ville / pharmaciens
- une amélioration du rapport coût/efficacité

Sur les trois conditions :
Premièrement, la formation spécifique proposée par le groupe TSO s'inspire des dispositifs mis en place pour Méthaville. Prévue sur une journée, son contenu serait défini à partir d'un cahier des charges agréé par la DGS, le Conseil national professionnel (FFA), et le groupe TSO à partir des guidelines internationales et de l'expérience des formations dispensées dans Méthaville. Cette formation peut être organisée dans le cadre et par des organismes du DPC et intégrer d'autres acteurs locaux : pharmaciens, CSAPA, réseaux, services hospitaliers pour harmoniser les pratiques et favoriser l'interconnaissance et les échanges. L'Ordre des Médecins serait chargé de recevoir les attestations.

Deuxièmement, l'agrément des médecins généralistes habilités à primo-prescrire nécessiterait de faire une demande écrite adressée au CDOM, à l'ARS et la CPAM, de suivre une formation spécifique et participer aux échanges de pratiques, et enfin de signer une convention de partenariat avec un CSAPA local ou un groupe

de structures spécialisées locales. Les CSAPA et réseaux devraient également apporter des soutiens aux acteurs, participer aux formations et échanges et suivre l'application des conventions. Par ailleurs, les services hospitaliers spécialisés devraient également apporter des soutiens et participer aux formations. Enfin, les pharmaciens participant à cette prise en charge devraient participer aux formations et échanges, réaliser la supervision de la dispensation durant la phase d'initialisation et contribuer aux garanties de sécurité.

Troisièmement, concernant les collaborations et conventionnements entre les différents acteurs, la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville implique 4 acteurs : les patients, les médecins généralistes, les pharmaciens et les CSAPA. Les partenariats entre acteurs professionnels sur un territoire doivent être visibles et il est nécessaire de formaliser des engagements mutuels via une convention de partenariat. Cette convention type permettrait d'offrir des services diversifiés aux patients et des soutiens et ressources pour les médecins via des réunions régulières d'échanges et de coordination. Elle permettrait également de promouvoir la formation continue pluridisciplinaire en addictologie, d'établir des modalités de coopération (ex: médecin/pharmacien) et de faciliter l'accès à des services comme la psychiatrie.

En conclusion, le groupe TSO considère que la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville représente une chance pour améliorer l'ensemble du dispositif de TSO et de soins. Si elle permet de répondre à des besoins non couverts jusqu'ici et d'accroître le nombre de prescripteurs formés, elle représente également une opportunité pour agir sur des facteurs de mésusage des TSO, pour renforcer la qualité, la continuité des soins et les collaborations au sein de l'ensemble du dispositif (en particulier du trinôme médecin de ville / CSAPA / pharmaciens) et enfin d'allier sécurité et accessibilité. Par ailleurs, il sera nécessaire de prévoir une évaluation du dispositif expérimental.

William LOWENSTEIN insiste sur le caractère pragmatique des propositions, qui essaient de résoudre, 20 ans après la première AMM, l'équation qui peut paraître paradoxale visant à augmenter l'accessibilité tout en augmentant la sécurité. Cette démarche avait fortement surpris les collègues américains au regard des bons résultats de la prescription de la BHD en médecine de ville en France (diminution drastique du nombre d'overdoses et de contaminations au VIH). L'augmentation de l'accessibilité s'accompagne d'une diminution des initiations et des prises sauvages, d'une structuration et d'un ordonnancement du dispositif. Pour ce faire, le groupe TSO a estimé qu'il était nécessaire de se baser sur quatre piliers : l'engagement, l'affichage (agrément), la formation de tous les médecins prescripteurs quel que soit leur parcours (afin d'améliorer le dispositif) et enfin l'adhésion des tutelles et des instances ordinales (les Conseils Nationaux des Ordres des Médecins et des Pharmaciens ont soutenu la démarche). La formation des médecins est une manière d'améliorer l'ensemble du dispositif et d'échanger en restant ouvert, sans se considérer comme sachant (tant pour la méthadone que pour le baclofène). Une réflexion commune peut être menée sur l'élargissement de cette AMM et l'augmentation de cette accessibilité et de la sécurité de la primo-prescription de méthadone, malgré l'apparent paradoxe. Le premier mois de prescription est en effet essentiel dans le parcours d'un patient traité avec des médicaments de substitution. Plus le suivi du premier mois est réussi, plus les premiers mois sont satisfaisants, tant pour l'individu que pour la collectivité.

Michel MALLARET propose d'orienter la discussion sur Méthaville puis sur les propositions du groupe TSO.

Florent PERIN-DUREAU indique que l'ANSM a favorablement accueilli les propositions du groupe TSO mais précise qu'elle ne dispose actuellement pas des outils réglementaires pour les implémenter dans l'immédiat. Elle devra y travailler en collaboration avec la DGS. Pour ce faire, l'ANSM s'appuiera sur l'avis de la Commission sur les orientations à suivre. Elle reviendra ensuite vers elle pour lui soumettre des propositions plus classiques (AMM, ATUc ou RTU). La Commission n'aura pas à voter aujourd'hui sur les questions qu'il va présenter et qui visent seulement à entamer une discussion clinique et médicale. Les questions sont les suivantes :

- « *Etes-vous favorable, dès maintenant, et dans les conditions actuelles de primo-prescription à l'allongement de la durée de prescription de la méthadone gélule à 28 jours ?* »
- « *Pensez-vous que les résultats de l'étude Méthaville sont encourageants et que l'expérimentation doive être poursuivie en pratique courante ? »*
- « *Seriez-vous favorable à l'exemption de la primo-prescription de la méthadone par un CSAPA/service d'addictologie pour certains médecins libéraux ?* » A l'heure actuelle, la primo-prescription est limitée aux CSAPA et le renouvellement se fait soit par le CSAPA, soit par tout médecin. Il pourra être proposé de permettre à des médecins de ville agréés de primo-prescrire la méthadone, ce qui se traduirait par l'exemption de la primo-prescription par un CSAPA pour ces médecins agréés. Une autre option est de considérer que les médecins de ville agréés « se substituent » aux CSAPA pour la primo-prescription et que le renouvellement peut se faire par tout médecin, alors que l'ordonnance n'émane pas d'un CSAPA.
- *« Quelles seraient les conditions nécessaires à l'exemption de la primo-prescription pour ces médecins : formation initiale ? formation continue ? convention CSAPA / médecin libéral ? agrément ? autre ?* »

- *Après une primo-prescription par un médecin « agréé », pensez-vous que le suivi du patient doive ensuite être uniquement effectué par un médecin agréé (exemption de la primo-prescription par un CSAPA pour les médecins agréés) ou puisse ensuite être effectué par tout autre médecin ? (élargissement de la primo-prescription réservée aux CSAPA à des médecins agréés »*

William LOWENSTEIN indique qu'un texte de janvier 2002 permet à tous les médecins hospitaliers des différentes structures hors CSAPA de primo-prescrire la méthadone afin d'améliorer l'accessibilité en France au regard des disparités régionales.

Florent PERRIN-DUREAU confirme que l'idée est bien de s'appuyer sur les expérimentations prometteuses et de déterminer ce qui peut être fait dans l'immédiat en termes d'AMM, de CPD….

Fabrice OLIVET souligne l'ampleur des discussions à tenir, qui recoupe celles tenues dans la matinée sur le paradoxe entre libéralisme et sécurité. Il cite l'exemple des stocks réalisés par les usagers, qui représentent un danger potentiel d'overdose. Ils réalisent ces stocks car il existe un problème d'offre. Les stocks sont également liés au fait que certains usagers diminuent d'eux-mêmes leur traitement alors que les prescripteurs le leur déconseillent et préfèrent poursuivre l'indication. Il rappelle que Méthaville a été avant tout menée à la demande des représentants des usagers. Une réflexion doit être menée sur l'organisation générale du dispositif, car plus les réglementations sont nombreuses, plus le dispositif est compliqué et plus le détournement de ces réglementations est favorisé. Les précautions s'adressent avant tout aux professionnels (formations…) en oubliant un peu que la clé du système repose sur la proximité des patients avec la prescription et l'adéquation de la réponse obtenue auprès des prescripteurs.

Michel MALLARET interroge les membres de la Commission sur les éclairages que peut apporter l'expérience de Méthaville sur les propositions.

Ahmed SALMI demande une précision sur la différence entre la prescription de ville et en CSAPA en termes de rétention (88 % versus 66 %).

Alain MOREL précise que la différence apparaît également sur les niveaux de satisfaction, avec de meilleurs scores en médecine de ville qu'en CSAPA. Tout d'abord, le tirage au sort selon le ratio de deux patients en médecine de ville pour un en CSAPA joue. Ensuite, l'étude sur la primo-prescription a été essentiellement menée par des médecins généralistes auxquels les patients se sont en premier lieu adressés pour demander d'initier un traitement de méthadone. Les médecins généralistes les ont ensuite orientés ou non vers les CSAPA, selon les critères de l'étude et le tirage au sort. Ceci peut expliquer la relative déperdition des patients orientés en CSAPA par tirage au sort, dans la mesure où cela n'était pas forcément leur choix initial. Dans d'autres études internationales, on retrouve des résultats comparables : le niveau de rétention en médecine de ville est souvent plus important que celui constaté dans les établissements institutionnels.

Michel MALLARET confirme avoir été surpris de constater que 50 % des patients arrivant en CSAPA les quittaient.

Jean-Michel DELILE estime que les résultats obtenus par Méthaville sont en bonne adéquation par rapport aux hypothèses de base. Cette validation de l'approche permet d'aller plus avant dans la réflexion sur l'évolution des pratiques en France, en respectant le double impératif de l'amélioration de l'accessibilité sans que cela se fasse au détriment de la sécurité. Il précise qu'il convient de ne pas laisser entendre dans cette étude multicentrique où la moitié des inclusions se font dans le CSAPA de Metz que ce centre est représentatif de la situation nationale. Par ailleurs, il s'agit d'une randomisation particulière : dans un cas le patient obtient ce qu'il souhaitait, dans l'autre il est réorienté vers l'autre solution. D'emblée, l'impact de cette randomisation est négatif. De ce fait, les données de rétention et d'évaporation doivent être relativisées.

A l'initiation des traitements de substitution en France entre 1992 et 1994, le Ministère de la Santé a financé des formations de médecins généralistes et de pharmaciens. Ceux qui travaillent aujourd'hui dans les réseaux en Gironde sont ceux qui avaient participé à ces formations. Utiliser une évolution réglementaire pour relancer une dynamique de formation et de constitution de réseaux entre les CSAPA et les médecins volontaires est un élément essentiel.

Jean-Michel Delile se déclare très favorable à un système d'agrément, qui peut se donner et se retirer. La possibilité de ce retrait n'est toutefois pas clairement précisée dans les propositions. Actuellement, un certain nombre de praticiens ont des pratiques de prescription de buprénorphine aberrantes et lorsqu'ils sont identifiés peuvent être temporairement suspendus. Ils peuvent néanmoins reprendre leur activité après la sanction. Ces prescripteurs contribuent à diffuser de mauvaises pratiques et mettre ces molécules à disposition du marché noir. Compte tenu de la lourdeur des instances disciplinaires ordinales et du caractère excessif de l'incarcération, il avait été envisagé la possibilité de mettre en place un système d'agrément administratif, pouvant être retiré en cas de dérapage, sans pour autant empêcher le confrère d'exercer la médecine par ailleurs.

Le volontariat et la formation lui semblent essentiel au regard des critères à retenir pour l'agrément. Dans l'expérience bordelaise qu'il a connue, la majorité des volontaires travaillaient en agglomération. Dans Méthaville, une grande partie des médecins volontaires travaillaient en ville. La plupart des grandes agglomérations offrent une certaine accessibilité aux dispositifs. L'accessibilité est plus difficile en milieu rural. Souvent, dans ces zones, les médecins prescripteurs ont peu de pratique au regard de la faible demande et sont de ce fait rarement volontaires. Parfois, les centres de soins éprouvent des difficultés à trouver des relais de ville. Il serait pertinent d'imaginer un système de stimulation de volontariat, par exemple en articulant l'agrément accordés aux centres de santé qui s'ouvrent dans les territoires plus ruraux avec un volet spécifique au sujet des traitements de substitution.

William LOWENSTEIN fait référence aux études nord-américaines de Ball and Ross, sur les centaines de milliers de « méthadoniens ». Ils avaient identifié deux facteurs de réussite : l'adéquation posologique (notamment lors des premières semaines d'initiation) et l'engagement du chef d'équipe ou du directeur de centre. Il insiste par ailleurs sur la nécessité de susciter des vocations et de nouveaux recrutements de médecins et pharmaciens volontaires au sein des nouvelles générations. Enfin, la question du relais a été évoquée officieusement au sein du groupe TSO. Une primo-prescription de médecins généralistes agréés peut-elle être équivalente à une primo-prescription de CSAPA et donc permettre un relais à tout médecin généraliste ? Sans s'être prononcé officiellement sur le sujet, le groupe TSO n'y semble pas favorable la première année et estime que sur cette période, la primo-prescription faite par un médecin agréé pourrait donner lieu à un relais en CSAPA ou à un autre médecin agréé.
Il suit la position de Jean-Michel Delile relative à l'agrément, qui doit permettre de réduire les primo-prescriptions faites actuellement par ceux qui n'ont pas officiellement le droit de le faire. La situation est identique pour les sulfates de morphine.

Albert HERSZKOWICZ rappelle que Méthaville a été lancée dans le cadre du plan hépatites. Un certain nombre de mésusages avait été identifié avec la buprénorphine, car des patients qui s'injectaient ou sniffaient se mettaient en danger de contamination. Il insiste sur le fait que les TSO et la réduction des risques par le matériel sont bien deux branches d'un même mouvement. Le Ministre de la Santé de l'époque souhaitait établir un rééquilibrage entre la buprénorphine et la méthadone qui, si elle présente plus de risque de surdose, en entraîne moins sur le mésusage et donc la contamination. Afin de réussir ce rééquilibrage, il était nécessaire de prouver que la primo-prescription de méthadone en ville n'est pas dangereuse. Méthaville s'est heurtée à une difficulté de mise en route. Par son caractère randomisé, elle impliquait d'avoir sur un même lieu des médecins de ville formés et un CSAPA. En effet, si un CSAPA est prêt à accueillir des patients, pourquoi faire appel à un médecin de ville ? Les patients déjà pris en charge dans les CSAPA n'avaient pas besoin d'intégrer l'étude. Sans mettre en cause le dispositif des CSAPA, dont il est un défenseur, il ajoute que certains patients préfèrent être soignés en médecine de ville pour un traitement de méthadone.

Ensuite, il souligne la nécessité de ne pas limiter la diffusion de la connaissance et des pratiques des TSO en ville aux seuls médecins déjà sensibilisés. Un pharmacien a indiqué que certains médecins prescrivent des TSO sans forcément y avoir été formés car ils sont médecins de famille et prennent en charge les différentes générations. Après quelques cas, ils peuvent estimer maîtriser le dispositif sans avoir bénéficié d'une formation dans ce domaine.

Enfin, l'habilitation à l'agrément mérite discussion. Existe-t-il une commission de surveillance de la pratique du médecin qui primo-prescrit ? Cette habilitation ne doit pas alors pas se limiter à la seule méthadone. Il encourage ses collègues médecins inspecteurs à faire fonctionner les comités départementaux ou régionaux de la substitution afin de travailler à l'amélioration de la qualité et à de la surveillance des dérives.

Nicolas AUTHIER considère que Méthaville est une étude originale mais compliquée à mettre en œuvre et qui soulève des interrogations. Le document « *impact de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville et sur les pratiques à risque de transmission du VHC* » soulève quelques remarques sur la manière dont l'étude a été menée et les conclusions générales tirées. L'objectif principal de l'étude était la proportion de sujets non consommateurs de substances opiacées à un an de prise en charge. L'étude ne semble pas avoir été modélisée sur cet objectif. Les conclusions portent sur le rapport bénéfice/risque, la sécurité de la méthadone en primo-prescription en ville, le taux de rétention… L'abstinence des patients aux produits opiacés a été évaluée via une échelle multidimensionnelle anglo-saxonne, peu utilisée en recherche pour valider l'efficacité d'un médicament de substitution aux opiacés et non validée en Français. Les résultats n'ont pas montré une bonne adéquation entre les résultats de l'échelle et les toxiques urinaires. Il regrette que le critère principal d'évaluation ne soit pas l'évaluation des toxiques urinaires. La répartition des différents bras aurait mérité de s'intéresser également aux conditions de délivrance du médicament. Il aurait été pertinent de définir trois bras : un bras CSAPA / délivrance interne, CSAPA / délivrance en pharmacie (situation plus fréquente) et un bras médecins de ville / délivrance pharmacie de ville. Enfin, le ratio de 1 pour 2 prévu au début se transforme en ratio de 1 pour 4 à l'arrivée. Le nombre de patients dans le groupe CSAPA (33) n'est pas assez solide pour interpréter les courbes de survie. Ainsi, Méthaville ne permet pas à elle seule de prendre des décisions sur des changements de CPD.

Mireille BECCHIO considère que l'étude Méthaville et le dispositif visent à rééquilibrer les TSO au profit de la méthadone. Il lui semble qu'il n'existe pas de chiffres relatifs aux dysfonctionnements du Subutex®. Elle demande à combien est estimé le nombre de médecins à former à la primo-prescription.

Alain MOREL répond que les objectifs de Méthaville sont ceux repris dans la présentation et portent sur la sécurité, la faisabilité et l'acceptabilité par les patients et les médecins de la primo-prescription de méthadone en ville et sur les critères d'efficacité internationalement retenus. Le groupe TSO est bien conscient de la critique relative à l'OTI (Opiate Treatment Index) pour mesurer la modification dans l'usage d'opiacés non prescrits et à l'absence de tests par des examens urinaires. Méthaville porte sur des patients suivis et traités par des acteurs de terrain, évalués au cours de différentes étapes. D'un point de vue des coûts, l'obtention d'examens urinaires à toutes les étapes d'évaluation sur plus de 200 patients paraissait disproportionnée. De plus des études ont montré que le différentiel entre le déclaratif de consommation d'opiacés et les résultats des examens urinaires est assez limité. Enfin, l'étude visait initialement à montrer que la primo-prescription par des médecins de ville permettait une diminution des pratiques à risque et du risque de contamination par VHC. L'objectif a été modifié du fait du grand nombre d'injecteurs qu'il aurait fallu inclure. Les aspects méthodologiques ont posé problème comme pour toute étude pragmatique de pratique in situ, et l'article issu de cette étude éprouve des difficultés à être soumis aux revues américaines, du fait notamment de l'absence d'examens urinaires systématiques jusqu'à M12.

Nicolas AUTHIER souligne la difficulté de communication liée à cette étude, dont le message scientifique est brouillé.

Michel MALLARET insiste sur la nécessité de permettre aux médecins généralistes d'avoir accès aux contrôles urinaires remboursés, ces contrôles étant un important levier des suivis.

William LOWENSTEIN approuve la rigueur scientifique dont fait preuve Nicolas Authier, mais considère que dans le domaine discuté ce jour, il ne suffit pas d'avoir raison.

Nicolas AUTHIER le reconnaît, mais considère qu'il est toutefois nécessaire de convaincre l'auditoire.

Claude MAGNIN comprend la gêne qu'éprouve Nicolas Authier quant à la modification de l'objectif en cours d'étude. Le résultat recherché a été atteint, à savoir montrer que la primo-prescription de méthadone en médecine de ville par des médecins bien formés est de qualité équivalente à celle observée en CSAPA. La réalisation de cette étude a été difficile, y compris dans le recrutement même des médecins. Elle montre la capacité de la médecine générale à entrer dans une procédure de primo-prescription. Des médecins formés, engagés et empathiques sont capables de faire très bien leur travail en garantissant la sécurité du patient. Les biais ont existé sur la question de la rétention et l'aspect relationnel entre en compte dans la qualité du suivi. Les patients qu'il a lui-même inclus dans l'étude savaient qu'il les reprendrait après l'étude.

Florent PERIN-DUREAU déduit des propos de William Lowenstein que le groupe TSO serait donc plutôt favorable non pas à un remplacement du CSAPA par un médecin agréé, mais, pour les médecins agréés, à une exemption de primo-prescription par un CSAPA.

William LOWENSTEIN précise que lorsqu'une primo-prescription est donnée par un médecin agréé, elle devrait pouvoir être relayée par un médecin agréé en ville ou par un CSAPA, dans un souci de continuité de sécurité. Cette orientation n'a pas été vraiment débattue au sein du groupe TSO.

Florent PERIN-DUREAU estime que la traduction réglementaire de cette position est davantage, pour certains médecins agréés, une exemption de primo-prescription par un CSAPA, qu'un élargissement de la primo-prescription, qui signifierait que les médecins qui primo-prescrivent le font au même titre que les CSAPA et que tout médecin peut prescrire à leur suite.

Alain MOREL précise qu'il s'agit d'avis personnels et non plus l'expression du groupe TSO. Il est quant à lui d'avis que l'habilitation dont disposeraient des médecins généralistes serait pleine et entière pour pouvoir primo-prescrire. Le médecin généraliste ainsi agréé devrait donc pouvoir organiser le relais à un autre médecin généraliste non agréé, à travers une ordonnance de délégation. Il ne s'agit pas de donner une moitié d'habilitation à des généralistes, qui doivent pouvoir adresser leurs patients à un confrère.

Florent PERIN-DUREAU considère que techniquement, il ne s'agit pas des postulats initiaux de Méthaville dans laquelle un CSAPA ou un médecin agréé prescrit et les malades sont ensuite uniquement suivis par des médecins agréés.

Alain MOREL ne sait pas ce que deviennent les patients suivis par les médecins généralistes ayant primo-prescrit la méthadone.

Claude MAGNIN explique que l'essentiel du bras « médecine de ville » a été assuré par des médecins qui ont fait cette proposition à leurs propres patients et les ont gardés. Ils n'ont pas opéré de délégation de prescription à des confrères.

Albert HERSZKOWICZ déclare avoir été surpris de la formulation des questions. Les experts du groupe TSO sont en effet venus discuter de l'élargissement de la primo-prescription, alors que l'ANSM parle d'exemption. Or médicalement, les périodes délicates en matière de TSO sont l'initialisation et l'arrêt. Si l'initialisation s'est déroulée correctement, le patient n'a pas de raison médicale d'avoir une prise en charge différente de celle d'un patient initialisé en CSAPA, avec un relais pris en ville. Le risque est de restreindre cette exemption en ville, de réduire le nombre de médecins qui s'engagent dans cette démarche et d'avoir des «faux retours» vers les CSAPA, uniquement pour pouvoir bénéficier d'un relais en ville. La méthode la plus logique semble être qu'une fois que le patient a été initialisé, il entre dans le droit commun et la suite de sa prescription peut être faite par tous les médecins.

Jean-Michel DELILE considère que la nécessité de développer les possibilités de primo-prescription de méthadone en ville n'émane pas de Méthaville. Compte tenu des réserves méthodologiques évoquées précédemment, Méthaville n'est pas conclusive. Il serait erroné de fonder le point de vue de la Commission uniquement sur ce qu'elle pense de Méthaville. Actuellement, la primo-prescription de méthadone en ville n'est pas une forte demande de la communauté médicale.

Claude MAGNIN estime que le statut réglementaire du médecin agréé pose problème. Dans ses propositions adressées en 2013 au directeur général de l'ANSM, le groupe MG addictions évoquait son souci d'améliorer le dispositif, c'est-à-dire rendre accessible sur le lieu de vie des patients un traitement de méthadone lorsqu'il est indiqué. De nombreux consommateurs d'héroïne sont ruraux et rencontrent des difficultés pour accéder aux CSAPA. Par ailleurs, les files actives des CSAPA sont importantes. Il est nécessaire de simplifier le dispositif. De ce fait, le médecin agréé doit posséder toutes les compétences des médecins de CSAPA : poser une indication de traitement méthadone, passer le relais à un médecin traitant et donner la possibilité à ces derniers de passer à la gélule lorsque cela est nécessaire.

Alain MOREL assure que cette mesure est attendue depuis longtemps, notamment dans des zones où certains généralistes sont déjà impliqués mais ne peuvent pas primo-prescrire et doivent envoyer leurs patients dans des CSAPA voire à l'hôpital le temps de la mise en place du traitement. Certains CSAPA font des primo-prescriptions express afin de répondre aux difficultés des patients. Il témoigne du rapprochement opéré au cours des 15 dernières années entre des généralistes et des CSAPA pour travailler ensemble. Ce dispositif se jouera essentiellement sur la formation des médecins, l'agrément et les conventionnements entre CSAPA et généralistes pour les obliger à travailler ensemble.

Michel MALLARET demande si l'addictologie reste toujours, statutairement, une compétence au même titre que la médecine du sport et à peine mieux que l'homéopathie, qui est une orientation. L'addiction mérite mieux qu'une simple « compétence ». Par ailleurs, un programme de formation des médecins pourrait être mis en place sans forcément le lier à la primo-prescription. Enfin, il s'enquiert de la part de nouveaux patients qui justifient une primo-prescription.

Albert HERSZKOWICZ considère que l'addictologie est une spécialité. La démarche de validation des acquis et de l'expérience (VAE) a permis à plusieurs médecins d'obtenir le DESC. Les échanges avec l'Ordre des Médecins existent aujourd'hui, mais l'addictologie part de très loin dans le système universitaire et des représentations globales de la profession. Concernant la formation, un effort important est fourni auprès des médecins et des pharmaciens pour qu'ils acceptent de prendre en charge des patients en TSO et délivrer aux mêmes patients les kits de sécurité d'injection. Enfin, le nombre de patients concernés n'est pas évaluable actuellement. La HAS avait publié un document expliquant pourquoi il était préférable d'orienter un patient plutôt vers la méthadone, en s'appuyant sur les nombreux risques d'usage de la buprénorphine et sur les comorbidités psychiatriques. Les évaluations de l'élargissement ont porté sur un millier de médecins formés et une dizaine de milliers de patients pris en charge en ville. Les phénomènes observés aux USA (forte reprise des overdoses d'héroïne,…) ne seront peut-être pas ceux observés en France.

Albert HERSZKOWICZ, Alain MOREL et William LOWENSTEIN quittent la séance.

Fabrice OLIVET souligne l'importance de la médecine générale – sortie d'une forme de spécialisation - dans la réussite de la substitution. Il invite l'ANSM à ne pas reconstruire une pseudo-spécialisation qui serait contre-productive, y compris du point de vue de la sécurité et entraînerait des dérives. Il a milité pour l'élargissement de la prescription aux médecins généralistes et s'inquiète d'entendre le terme « d'exemption ».

Michel MALLARET estime que les propositions ne vont pas vers un retour à une spécialisation. Il s'agit soit d'un statu quo, soit d'un élargissement.

Nicolas AUTHIER confirme que Méthaville ne suffira pas à elle seule à répondre aux questions posées. Les mesures proposées par le groupe TSO pour mettre en place un nouveau dispositif de prescription de méthadone par les médecins de ville lui paraissent trop complexes, probablement par souci de sécurisation. Il est persuadé que faire intervenir l'ARS, la CPAM et l'Ordre des Médecins et faire passer des conventions entre les médecins et les CSAPA multipliera les intervenants et découragera les médecins. Le système ne doit pas être sur-sécurisé au détriment de sa faisabilité.

Mireille BECCHIO indique avoir mené une enquête en Ariège et dans son réseau du Val-de-Marne. Les médecins qui prescrivent la méthadone disposent en moyenne d'une file active de 8 à 12 patients traités par méthadone. Ils sont favorables à la primo-prescription mais refusent que ce dispositif devienne une « usine à gaz » (prévenir son assureur…). Ils ne veulent pas devenir des hyper-spécialistes avec une grosse file active de patients traités par méthadone. Dans le Val de Marne, sur les 2 000 médecins dont la moitié sont des généralistes, 10 % prescrivent des TSO et un seul dysfonctionne. Depuis que la CPAM réalise des contrôles, les médecins se sont rapprochés des normes de prescription. Il serait plus simple de proposer la formation aux médecins qui prescrivent déjà la méthadone.

Claude MAGNIN entend bien le caractère complexe des propositions. En réalité, c'est la réponse apparue après consultation des différents Ordres qui est complexe. Le signalement de primo-prescription de méthadone à son assurance est une recommandation du Conseil National de l'Ordre des Médecins, non obligatoire. Ces propositions ont été guidées par la sécurité des patients, face à l'augmentation régulière des décès de patients traités par méthadone. Le concept de médecin agréé suppose que cet agrément soit détenu par plusieurs instances : l'ARS, car c'est l'instance régionale qui collige la réglementation sanitaire, le Conseil de l'Ordre et les CPAM pour pouvoir intervenir rapidement si un médecin prescrit alors qu'il n'est pas en capacité de le faire. Le groupe TSO s'est appuyé sur le même dispositif que celui des IVG médicamenteuses. Un patient qui habite à 80 km d'un CSAPA éprouve des difficultés pour accéder à la méthadone.

Michel MALLARET invite la Commission à examiner si la discussion est en adéquation avec les questions présentées par Florent Perin-Dureau.

Florent PERIN-DUREAU distingue les décisions rapidement applicables, telles que « *l'allongement de la durée de prescription de la méthadone gélule à 28 jours dans les conditions actuelles de primo-prescription* » des décisions plus globales sur les orientations à prendre concernant les patients traités par méthadone, sachant qu'actuellement aucun outil réglementaire n'est disponible pour le faire. Le message de la Commission peut être très clair, tout en n'étant pas opérationnel à court terme.

Jean-Michel DELILE se déclare favorable à l'allongement de la durée de prescription de la méthadone gélule de méthadone à 28 jours. Il est également partisan de l'élargissement de la primo-prescription de méthadone à certains médecins libéraux, sous des conditions de formation continue, de convention CSAPA / médecin libéral et d'agrément. Il serait favorable à ce que le relais puisse être ensuite réalisé non pas exclusivement vers un CSAPA ou un autre médecin agréé, mais également par un médecin non agréé.

Michel MALLARET précise que les conditions de délivrance resteraient les mêmes.

Claude MAGNIN demande pour quelle raison cette évolution n'est pas proposée pour la forme sirop. Certains patients bien stabilisés ne veulent pas passer à la forme gélule.

Michel MALLARET comprend la logique de cette position, mais estime que les élargissements doivent être accordés progressivement, compte tenu des décès.

Il met au vote le projet d'avis.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 9 voix pour et 1 abstention[3], un avis favorable à l'allongement de la durée maximale de prescription de la méthadone sous forme gélule à 28 jours.

Il propose de ne pas répondre à la question « *Pensez-vous que les résultats de l'étude Méthaville sont encourageants et que l'expérimentation doive être poursuivie en pratique courante ?* »

Florent PERIN-DUREAU confirme que l'ANSM reviendra vers la Commission au sujet de la question 4. Les messages clés (formation initiale, agrément et convention) ont été entendus. Le risque de mettre en place une « usine à gaz » est majeur. Il demande à la Commission de se prononcer ensuite sur la question 5.

[3] 9 voix pour : N. AUTHIER, M. BECCHIO, JM DELILE, C. MAGNIN, M. MALLARET, J. MICALLEF, F. OLIVET, A. SALMI, C. VICTORRI VIGNEAU ; 1 abstention : M. BONNET

Michel MALLARET précise que les membres de la Commission, également membres du groupe TSO, (Claude Magnin et Fabrice Olivet) ne sont pas en conflit d'intérêts pour voter.

Michel MALLARET demande à procéder à un vote à bulletin secret[4].
Le Président met au vote le projet d'avis. Les bulletins sont dépouillés.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour et 2 voix contre, un avis favorable à l'élargissement de la primo prescription de la méthadone à certains médecins libéraux agréés. Les conditions de l'agrément seront définies ultérieurement.

Michel MALLARET demande à procéder à un vote à bulletin secret[5].
Le Président met au vote le projet d'avis. Les bulletins sont dépouillés.

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour et 2 voix contre, un avis favorable à ce qu'après une primo-prescription par un médecin « agréé », le suivi du patient et le renouvellement des prescriptions de méthadone puissent être effectués par tout médecin.

5. Questions diverses

Michel MALLARET demande un point d'information sur le baclofène.

Florent PERIN-DUREAU indique que le sujet a été discuté en Commission initiale et qu'un certain nombre de praticiens et d'associations ont été auditionnés le 30 janvier 2014. Un retour formel est prévu dans un premier temps devant la Commission Initiale sur la RTU, ensuite devant la Commission Stupéfiants et Psychotropes.

En l'absence d'autres questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 40.

[4] En application de l'article 11-4 du règlement intérieur de la Commission des stupéfiants et psychotropes et à la demande du président, l'avis a été adopté à l'issue d'un vote à bulletin secret.

[5] En application de l'article 11-4 du règlement intérieur de la Commission des stupéfiants et psychotropes et à la demande du président, l'avis a été adopté à l'issue d'un vote à bulletin secret.